

Aus der Universitäts-Kinderklinik Mainz

Direktor: Prof. Dr. U. Köttgen

**Wirkungen der Schilddrüsenhormonaktivität auf
die renale Hämodynamik und die glomeruläre
Filtration sowie auf tubuläre Transportprozesse**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Arno Geis
aus Münstermaifeld

Mainz 1974

1975

Aus der Universitäts-Kinderklinik Mainz

Direktor: Prof. Dr. U. Köttgen

Wirkungen der Schilddrüsenhormonaktivität auf die
renale Hämodynamik und die glomeruläre
Filtration sowie auf tubuläre Transportprozesse

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

Arno Geis

aus Münstermaifeld

Mainz 1974

Fachbereichsdekan : Professor Dr.J. Fischer

Referent : Professor Dr. E. Straub

Korreferent : Professor Dr. E. Krebs

Tag der mündlichen Prüfung : 29. Januar 1975



Inhaltsverzeichnis

Einleitung

A. Einfluß der Schilddrüsenhormonaktivität auf die tubulären Funktionen

a) Erklärung der Veränderung tubulärer Transportvorgänge durch primär extrarenale ("indirekte") Wirkungen

- | | |
|------------------------------------|----|
| 1. Endokrine Korrelationen | 1 |
| 2. Periphere gewebliche Reaktionen | 10 |
| 3. Sonstige biologischen Effekte | 23 |

b) Darstellung "direkter" tubulotroper Wirkung Wasser-, Mineral- und Säuren-Basenhaushalt 24

B. Einfluß der Schilddrüsenhormonaktivität auf die renale Hämodynamik und die glomeruläre Filtration

a) Deutung des renalen hämodynamischen Effekts 26 als "indirekt" durch Veränderung der extrarenalen Kreislauffunktion bedingt

b) Einbeziehung von "direkten" vasomotorischen 27 Effekten am renalen Gefäßsystem in die Deutung des hämodynamischen Effekts

c) Deutung des renalen hämodynamischen Effekts 33 als durch "direkte" Eingriffe in die Tubulusfunktion ermittelt

d) Berücksichtigung extrarenaler physiologischer 36 Mechanismen bei der Deutung des renalen hämodynamischen Effekts

C. Nierenhypertrophie durch Schilddrüsenhormon- wirkung	38
Zusammenfassung	40
Literatur	43

Einleitung

Es sind beinahe hundert Jahre vergangen, seit die Erhöhung der Diurese nach Gabe von *Thyreoidea sicca* in einer Dissertation an der Universität zu Breslau festgestellt wurde.

In Berichten, die diese Angabe zumeist bestätigen, werden die auftretenden Bestandteile des Urins quantitativ bestimmt und mit der Norm des "Gesunden" verglichen.

Nach dem zweiten Weltkrieg untersuchen besonders amerikanische Forscher die GFR (glomerular filtration rate), den RPF (real plasma flow), die Tm (tubular maximum excretory capacity) verschiedener Substanzen und die FF (filtration fraction) bei unterschiedlicher Schilddrüsenhormonaktivität und setzen die Veränderungen in Bezug zur BMR (basal metabolic rate), zum Alter, zum Geschlecht oder zum Einfluß anderer endokriner Organe oder des vegetativen Nervensystems. Nach grundsätzlicher Bestätigung des Einflusses der Thyreoidea-hormone auf die Nierentätigkeit wird erst verhältnismäßig spät versucht, den Mechanismus dieser Hormonwirkung aufzufinden und zu erklären. Bis heute liegen nur verhältnismäßig wenige exakte Ergebnisse vor.

Wir haben uns mit dieser Schrift die Aufgabe gestellt, eine Übersicht über die bisherigen Veröffentlichungen zu erarbeiten,

um Interessierten einen Einblick in die Problematik zu geben, in welcher Weise und in welchem Maße die Schilddrüsenhormone L - Thyroxin und L - Trijod - Thyronin (TJT) auf die Nierenfunktion einwirken.

A Einfluß der Schilddrüsenhormonaktivität auf die tubulären Funktionen

- a) Erklärung der Veränderung tubulärer Transportvorgänge durch primär extrarenale ("indirekte") Wirkungen

1. Endokrine Korrelationen

In der Literatur finden sich mannigfaltige Ausführungen zum Zusammenspiel endokriner Drüsen im Hinblick auf die Diurese. Einen wichtigen Platz im Rahmen dieser Untersuchungen nimmt die harntreibende Wirkung der Thyreoideahormone in ihrer Abhängigkeit von der Inkretion des Hypophysenvorderlappens ein.

So klemmen MAHONEY und SHEEHAM (58) 1935 an Hunden mit einem Silberclip den Hypophysenstiel ab, worauf sich starke Polyurie und Polydipsie einstellen. Durch totale Thyreoidektomie ist dieser Effekt aufzuheben und tritt nach oraler Applikation von Thyreoidea sicca wieder hervor. Bei Hunden mit intaktem Hypophysenstiel hat die Thyreoideaextrakfütterung nur mäßige diuretische Wirkung, die in keiner Weise vergleichbar ist mit der extremen Polyurie, wie sie durch Gaben von Thyreoidea sicca nach Unterbrechung des Hypophysenstiels zustande kommt.

Auch FISCHER und INGRAM (31) vertreten 1936 die Ansicht, daß der HVL einen diuretischen Effekt hat, "den die Thyreoidea vermittelt".

Bei Hund und Affe untersuchen WHITE und HEINBECKER (95) 1937 den Einfluß des HVL auf die Wasserausscheidung. Danach ist es offensichtlich, daß andere Hormone des HVL als das thyreotrope Hormon, dessen Erfolgsorgan bei Abwesenheit der Thyreoidea ja fehlt, eine diuretische Wirkung hervorrufen. Ob die Thyreoidea für eine "Sensibilisierung" hinsichtlich der Diurese allein verantwortlich ist, kann nicht geklärt werden. Thyreoidektomierte Hunde gewinnen schrittweise die diuretische Reagibilität auf HVL- Hormongaben wieder. Auch auf hypophysektomierte Hunde trifft dies zu. Von den Autoren wird nicht ausgeführt, in wiefern dieser Effekt durch "Anpassung" des Organismus an ein Fehlen der Thyreoidea zustande kommt. Die tägliche Gabe von 0,1 g Thyreoidea sicca /kg Körpergewicht über 6 oder 9 Tage hat keinen Einfluß auf den Wasseraustausch, weder bei hypophysektomierten noch bei gleichzeitig hypophys-und thyreoidektomierten Hunden. Diese Hunde antworten ohne zusätzliche Thyreoideagaben nicht auf HVL-Extrakt, doch bei maximalen Dosen von Thyreoidea lassen sie eine merkbliche Antwort auf HVL-Hormon erkennen, was für ein spezifisches diuretisches Prinzip des HVL spricht. Die Autoren "haben den Eindruck, obwohl kein überzeugender Unterschied in der Empfindlichkeit von normalen und hypophysektomierten Hunden auf die diuretische Wirkung des

HVL aufgezeigt worden ist, daß hypophysektomierte Lebewesen im allgemeinen auf dieses Hormon empfindlicher sind".

Zur Diskussion des Diabetes insipidus tragen sie insofern bei, als sie die Polyurie durch den HVL verursacht sehen in Abwesenheit eines funktionierenden HVL als Speicher des antidiuretischen Hormons. Allerdings besteht nach ihrer Ansicht außerdem noch die Möglichkeit, daß der Hypothalamus als Erzeuger des ADH als " dritte endokrine Drüse " mit unmittelbarer Funktion auf den Wasserhaushalt bei Abwesenheit des HVL die Polyurie verursacht.

In neueren Untersuchungen finden 1969 BAUMAN et.al.(13), daß T_3 bei hypophysektomierten Ratten antidiuretisch wirkt. Dieser antidiuretische Effekt geht bei Wasserbelastung wie bei Wasserentzug mit Anstieg der Urinosmolarität und " Stabilisierung " der Plasmaosmolarität während des Wasserentzugs einher. Er scheint indirekt zustande zu kommen mit einer 1 - 2 tägigen Latenz. Da ADH gleichartige Folgen zeigt und der antidiuretische Effekt von T_3 bei hypophysektomierten DJ - Ratten (Brattleboro - Rasse) nicht festgestellt werden kann, wird angenommen, daß dieser Effekt hauptsächlich mit einer vermehrten Inkretion von ADH zusammenhängt. DJ - Ratten reagieren zwar mit einem Anstieg der Urinosmolarität oder erhöhter Ausscheidung nach Wasserbelastung auf ADH - Gaben, HVL - ektomierte Ratten jedoch nicht.

Ebenso finden DIX et.al.(25)(1935) in Übereinstimmung mit BIASOTTI (15), daß höhere Dosen von Thyroxin (1mg/kg Körpergewicht/die) eine Polyurie hervorrufen; sind aber, wie bei BARNES (11) Hypophyse und Pankreas entfernt, bewirkt die Thyroxingabe keine verstärkte Diurese.

CORCORAN und PAGE (23a)(1947) studieren zwei hyperthyreote Patienten hinsichtlich der Nierenfunktion. Der eine wird durch subtotale Thyrektomie, der andere mit Thiouracil behandelt. Bei beiden Behandlungsmethoden tritt weder eine signifikante Vasodilation der Niere noch ein Anstieg der tubulären Sekretionskapazität für Diodrast auf, die proportional der Steigerung der BMR verläuft. Zwei Myxödempatienten, deren Nierenpartialfunktionen reduziert sind, werden mit Thyreoidea sicca behandelt, wodurch der effektive renale Plasmafluß, die glomeruläre Filtrationsrate und die tubuläre Sekretionskapazität für PAH normalisiert werden. Diesen Effekt beziehen die Verfasser auf eine Abnahme des vaskulären Widerstands. Diese Änderung soll aber nicht durch direkte Thyreoideahormonwirkung, sondern vielmehr indirekt durch Erniedrigung der Vorderlappenhormonausschüttung hervorgerufen werden.

1961 untersucht FRIJS (33) an Patienten mit Hyperthyreoidismus die Phosphatclearance und die anteilmäßige tubuläre Rückresorption von Phosphat aus dem Primärfiltrat. Die reduzierte tubuläre Reabsorption von Phosphat bei einigen Patienten mit

Hyperthyreoidismus erklärt er mit sekundärem Hyperparathyreoidismus. Einige Patienten zeigen Hypercalciurie und Hypercalcämie. Fallende tubuläre Reabsorption von Phosphat korreliert mit einem Anstieg der Calciumexkretion im Urin. Eine Vermehrung der Calciumausscheidung findet sich bei einem Patienten mit primärem Myxödem und bei einem Patienten mit Unterfunktion der Hypophyse. Wahrscheinlich, so der Verfasser, zeigt dies eine gleichzeitige Depression der Nebenschilddrüse an.

Von LUFT (54) werden 1950 bei Patienten mit Teilnekrose der Hypophyse, mit chromophobem Adenom der Hypophyse, mit Akromegalie, mit spontanem primärem Myxödem und mit Addison'scher Krankheit die glomeruläre Filtrationsrate und der Nierenplasmastrom unter Berücksichtigung der gleichzeitig existierenden Schilddrüsen- und NNR-Störung untersucht, wobei in vielen Fällen eine Einschränkung dieser Nierenpartialfunktionen vorhanden ist. Die Substitutionstherapie mit Desoxycorticosteronacetat und Kaliumchlorid bewirkt einen Anstieg der glomerulären Filtrationsrate in allen beobachteten Fällen; sie hat jedoch keinen Einfluß auf die Gesamtnierendurchblutung. Bei Thyroxingaben allein steigt aber in vielen Fällen sowohl die glomeruläre Filtrationsrate als auch der Nierenblutdurchfluß. Der Grundumsatz (BMR) kehrt auf seinen Normalwert zurück. In Fällen hypophysärer Insuffizienz bewirken DCA und Thyroxin nahezu normale Nierenfunktion.

In einigen anderen Fällen, etwa bei solchen mit teilweiser Nekrose der Hypophyse, wird dieses Ergebnis bei relativ kurzer Behandlungsdauer nicht erreicht.

Bei Akromegalie ist die Nierenfunktion normal - trotz des Bestehens eines intrasellaren Adenoms.

Zur Charakterisierung des Einflusses der Schilddrüse und der Hypophyse testen PAPPER et.al.(74) 1901 das tubuläre Transportmaximum für PAH und Diodrast bei Myxödem und Hypophysenunterfunktion. Es wird festgestellt, daß bei Myxödem die Ausscheidung von überschüssig zugeführtem Wasser begrenzt ist, allerdings nicht im selben Maße wie bei Hypophysenunterfunktion. Als Ursache hierfür geben Verfasser lediglich eine mögliche Reduktion der glomerulären Filtrationsrate an; welcher Mechanismus im einzelnen zu Grunde liegt, bleibt unklar.

Mit der Frage der Bedeutung der Produkte beider endokriner Organe für die Wasserdiurese beschäftigen sich 1960 BLEIFER et.al.(16). Ihre Untersuchungen zeigen eine geringe Beeinträchtigung der Wasserdiurese bei primärem Myxödem. In einigen Fällen kann das Maximum der Diurese vor der Behandlung als im breiten Bereich des Normalen liegend angesehen werden. In jedem Falle jedoch folgt der Therapie ein Anstieg des Urinflusses. Obgleich diese Angaben die Möglichkeit einer Wasserdiurese bei primärem Myxödem nicht ausschließen, so bestätigt diese Studie doch, daß die Fähigkeit, überschüssiges Wasser auszuschcheiden, unter diesen Bedingungen gewöhnlich weit größer ist als bei Hypophyseninsuffizienz mit sekundärer Schilddrüseninsuffizienz. In keinem Fall von allgemeiner Hypophyseninsuffizienz in einer

Serie von nahezu 20 Patienten übersteigt unter Wasserbelastung die maximal gelöste Urinmenge 3 bis 1 ml/min. Beim primären Myxödem erreicht der Urinfluß unter Thyroxinapplikation 8ml/min. Die Diagnose des Panhypopituitarismus basiert auf dem klinischen Phänomen einer gonadalen, thyreoidalen und adrenocortikalen Insuffizienz ebenso wie auf einer verminderten Urinausscheidung von 17 - ketosteroiden und 11 - hydroxycorticoiden, der verminderten thyreoidalen Aufnahme von radioaktivem Jod (J^{131}) und einer reduzierten Konzentration von proteingebundenem Jod im Plasma (PBJ). Primäres Myxödem scheint die angemessene Diagnose bei Patienten mit typischen Symptomen, nämlich verminderter thyreoidaler Jodaufnahme und niedrigem PBJ - Spiegel ohne intrasellare Verletzung, zu sein. Die klinische Normalisierung ist allein durch eine Thyreoidhormon - Ersatztherapie erreichbar. Bei verschiedenen Patienten dieser Kategorie wird eine gerinfügige Reduktion der adrenocortikalen Steroidexcretion beobachtet. Teilweise wird die Antwort auf TSH als differenzialdiagnostischer Test herangezogen. BLEIFER et.al. erwägen zur Erklärung des Mechanismus der verminderten Wasserdiurese beim Myxödem folgendes :

"Da der Urin in der Periode der größten Ausscheidung nach Behandlung mit Thyroxin bei vier der fünf Patienten verdünnt war, kann die Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden, daß die vor der Behandlung bestehende Begrenzung der Wasserdiurese mindestens zum Teil von erhöhter ADH - Aktivität abhängig war.

Bezüglich der Veränderung der Salzausscheidung und der endogenen Kreatinin - Clearance läßt sich eine Abhängigkeit nicht mit Sicherheit aufzeigen. Der fünfte Patient, dessen Urin während der Periode des maximalen Urinflusses nach Thyroidbehandlung höher konzentriert war als vor der Behandlung, wies den geringsten Zuwachs bezüglich der diuretischen Antwort auf eine Wasserbelastung auf. Dieser Zuwachs ist verbunden mit einem auffallenden Anstieg der Salzausscheidung und einer Erhöhung der Kreatinin - Clearance um 20 ml/min. Jedoch zeigen zwei der nach Behandlung untersuchten Patienten einen Anstieg der Wasserexcretion ohne Vermehrung der Salzausscheidung." Es besteht folglich keine Abhängigkeit zwischen Erhöhung der ADH - Aktivität, Diuresesteigerung und der Salzexcretionsmenge. Andererseits ist in jedem Fall ein deutlicher Anstieg der endogenen Kreatinin-Clearance nach der Behandlung vorhanden, was die Begrenzung der Wasserdurese vor der Behandlung durch eine starke Reduktion der GFR bedingt wahrscheinlich erscheinen läßt. Diese Angaben werden in anderen Studien mit genauer Messung der GFR bestätigt.

HILLMANN (44) stellt 1961 fest, daß eine Beteiligung der Nebennierenrinde an der Diureseerhöhung wahrscheinlich ist. Er sieht die Wirkungsweise der Thyreoideahormone nicht als abgeklärt an, vermutet vielmehr ein Zusammenspiel von Thyreoidea und NNR hinsichtlich der Diurese.

Bezüglich der erhöhten Calciumexcretion spricht er dem Parathormon die Rolle als Alleinregulativ ab und vermutet hier eine Mitwirkung des Collip - Hormons.

STEPHAN und JAHN (83)(1959) finden, daß bei Ratten die Thyreoidea insuffizienz eine vermehrte Wasser -, Natrium - und Kaliumexcretion im Urin nach sich zieht. Diese Veränderung kann durch Gaben von Thyroxin aufgehoben werden. Nach Meinung der Autoren zeigt dies die Unabhängigkeit der Excretion der genannten Stoffe von der Aktivität der Nebennierenrinde. Die Auswirkungen des Hyper - bzw. Hypocortisonismus auf die Excretion von Wasser, Natrium und Kalium sind durch Thyreoidea insuffizienz verfälscht.

Abschließend sei RODECK (77) zitiert, der 1959 betont, daß "der Salz-Wasser-Haushalt beim Gesunden im Wesentlichen durch das System Hypothalamus - Hypophyse - Adrenocortex regiert wird. Lediglich unphysiologische Belastung mit Schilddrüsenhormon machen Effekte desselben sichtbar."

2. Periphere gewebliche Reaktionen

1895 entdeckten MAGNUS - LEVY (57), daß Extrakte aus der Thyreoidea den Sauerstoffverbrauch sowohl bei hypothyreoten als auch bei euthyreoten Individuen erhöhen. Der biologische Mechanismus dieser Wirkung ist bis heute im Grunde unbekannt geblieben.

HILLMANN zitiert FUJIMAKI und HILDEBRANDT (34)(1924), wonach eine ausgiebige Mobilisation von Wasser und NaCl im Gewebe von Kaninchen unter Einwirkung von Thyroxin erfolgt. Nach ihrer Untersuchung wird "das Blut bis zu 40% der Norm verdünnt", (womit wahrscheinlich eine Änderung der Osmolarität gemeint ist) und "steigt der Cl-Spiegel im Blut weit über die Norm. Auf die Erhöhung des Wasser- und Salzgehalts im Blut reagiert die Niere mit einer Mehrausscheidung eben dieses Wassers und Salzes".

SCHAAL (79) sieht 1922 ebenfalls den Ort des Angriffs des Schilddrüsenhormons im Gewebe (Mechanismus der "Eiweißentquellung"). Der Einfluß der Thyreoidea auf den Stoffwechsel käme nach Verfasser gerade im Gewebe zum Ausdruck.

Im Jahre 1938 resümiert MANSFELD (59) in der Einleitung zu einer Arbeit über "Art und Ort der Thyroxinwirkung":

" ELLINGER (28) zeigte als erster, daß der O_2 - Verbrauch von Vogelblutzellen, gemessen nach Warburg, durch Schilddrüsenpräparate zwar gesteigert wird, diese Steigerung aber eine unspezifische, durch beigemenzte Brennstoffe bedingte ist." Überzeugender waren die ebenfalls negativen Ergebnisse aus dem DURING'schen Institut, welche FLEISCHMANN an weißen Blutzellen, und zwar schon mit reinem Thyroxin, ausführte. Seit diesen grundlegenden Untersuchungen wurde wiederholt die Thyroxinwirkung an überlebenden Organzellen nach der Warburg'schen Methode geprüft - so von SINGER und REINWEIN (82), von Paasch und REINWEIN (73), von ANSELMINO, EICHLER und SCHLOSSMANN (6) - mit teils negativem, teils unsicherem Ergebnis. Diese nicht wenig überraschende Tatsache ließ bald die Vermutung aufkommen, daß es sich nicht um eine periphere Steigerung der Verbrennungen, sondern vielmehr um eine zentral-erregende Wirkung handelt, d.h. die Steigerung der Oxydationsvorgänge nerval gesteuert sei. Bei dieser Annahme wurde aber außer acht gelassen, daß mit anderen Methoden eine periphere Wirkung des Thyroxins an Organzellen, nämlich die Beschleunigung der sog. sauerstofflosen Oxydation (zuerst von LIPPSCHITZ und ADLER (53) und dann von NEUSCHLOSS (68), sowie von AHLGREN (2) und seinem Schüler v. EULER (30) mit Sicherheit nachgewiesen). Sehr bemerkenswert scheinen auch die Versuche von ROHRER (78) und DRESEL (27), welche zeigen, daß überlebende Organe von Tieren, die mit Thyroxin vorbehandelt sind, einen gesteigerten O_2 -Verbrauch aufweisen, also

nachdem sie vom Nervensystem längst abgetrennt sind, was zweifellos für einen peripheren Angriffspunkt spricht.

Trotz alledem mehrten sich die Stimmen, welche für einen zentralen Angriffspunkt des Thyroxins eintraten. Als erster vertrat OSWALD (72)(1925) diese Anschauung, ohne jedoch strikte Beweise beibringen zu können. Es liegen nun verschiedene klinische sowie experimentelle Untersuchungen vor, welche teils, wie jene von ASHER (7) sowie von GLAUBACH und PICK (36) über Sensibilisierung von vegetativen Nervensystemen durch das Schilddrüsenhormon berichten, teils eine Abhängigkeit der Schilddrüsenwirkung von zentral-nervösen Zentren zu beweisen suchen. Den größten Eindruck scheinen die Versuche von BOHNENKAMP und ENDERLEN (17) gemacht zu haben, welche zeigten, daß nach Verfütterung von roher Schilddrüse normale Hunde zugrunde gehen im Gegensatz zu Tieren, deren sympathische Herznerven ausgerottet sind. Das aber die Stoffwechselwirkung des Thyroxins durch Nervendurchschneidung nicht vermindert wird, zeigen RIML und WOLFF (76) sowie OBERDISSE (69). Auch AUB, BRIGHT und URIDIL (9) sehen an hyperthyreotischen Katzen nach Durchschneidung des Plexus ischiadicus und Plexus brachialis entweder keine oder nur eine geringe Herabsetzung der Verbrennungsvorgänge. Im Gegensatz zu diesen negativen Befunden finden wir besonders in der älteren klinischen Literatur Hinweise auf eine zentral-nervöse Beeinflussung verschiedener Organe durch Thyroxin.

So beschreiben FALTA und HOGLER (zitiert nach (62)), daß hirnkranke Personen dem Thyroxin gegenüber sich völlig refraktär verhalten, und gleiches findet JEHLE an epileptischen Kindern, sowie LESCHKE an Hirnlueskranken. Im Einklang damit steht eine kurze Mitteilung von VEREBELY (94), in welcher behauptet wird, daß das Thyroxin in Warbur'scher Anordnung n u r an Hirnzellen und nicht an anderen Organen einen gesteigerten O_2 - Verbrauch veranlaßt, was für eine zentrale Thyroxinwirkung sprechen würde. In Anbetracht dieser Widersprüche entwickelt H.H.Meyer (63) 1930 seine bekannte Theorie, nach welcher das physiologisch wirksame Thyroxin als unentbehrlicher Wirkstoff in den Körpergewebszellen selbst seine katalytischen Effekte entfaltet, während das exogen zugeführte - also pharmakologisch eingesetzte - Thyroxin mit zentralem Angriffspunkt durch Vermittlung des ZNS die Peripherie beeinflusst.

Eigene Versuche von MANSFELD (59)(1935) auf der Suche nach dem Angriffspunkt des Thyroxins halten sich an Experimente von v. VEREBELY (94). Eine Wirkung des Thyroxins (in Konzentrationen von 10^{-6} bis 10^{-14} g pro l) wurde nicht an Hirnzellen oder an anderen Organen, jedoch in Muskel, Leber und Niere von Kaninchen festgestellt. Ausgehend von diesen Befunden wurde die sog. sauerstofflose Oxydation mittels der Lipschütz'schen bzw. der Thunberg'schen Methode geprüft. Dabei mißt man unter anaeroben Verhältnissen die Intensität der Wasserstoffabspaltung in Anwesenheit eines Wasserstoffacceptors.

Es stellte sich heraus, daß mit allen Organen von Kalt- und Warmblütern die Befunde von LIPPSCHÜTZ und ADLER (53) sowie von AHLGREN (2) und seinem Schüler v.EULER (30) bestätigt werden konnten, und zwar in den von AHLGREN angegebenen starken Thyroxinverdünnungen mit einem Optimum von etwa 10^{-13} g/l.

Um in die Bedingungen der Thyroxinwirkung näher einzudringen, prüft MANSFELD im Modellversuch die Wirkung des Thyroxins auf die nach OHLSSON (71), ANDERSON (5), LEHMANN (52) und ALVALL (4) dargestellten Dehydrogenasen. Diese aus Muskeln isolierten Fermente, welche bekanntlich befähigt sind, aus den verschiedenen Wasserstoffdonatoren, wie z.B. Bernsteinsäure, Glycerinphosphorsäure usw., Wasserstoff in Anwesenheit eines Acceptors, zB. Methylenblau, katalytisch abzuspalten, erwiesen sich jedoch gegenüber Thyroxin als refraktär. MANSFELD:

" Eine Beschleunigung der Methylenblau-Reduktion durch Thyroxin konnte in diesen Fermentversuchen nicht erzielt werden.

Dabei erwuchs aber eine große Schwierigkeit für das Verständnis der Versuchsergebnisse, und nur der Zufall verhalf auf die richtige Spur. Auf Grund äußerer Umstände mußten die Organe auf Eis gesetzt werden. Es stellte sich nun heraus, daß dies genügte, das Gelingen der Thyroxinversuche zu verhindern.

Wird vor dem eigentlichen Methylenblauversuch der mit Thyroxin versetzte Organbrei bei Eistemperatur evakuiert, dann erst auf die gewünschte Temperatur gebracht und mit Methylenblau versetzt, so erfolgt keine Beschleunigung der Methylenblau - Entfärbung." Der Autor sieht dies als Beweis dafür an,

daß im Einklang mit seinen eben erwähnten Fermentversuchen das Thyroxin auf den Prozeß der Methylenblau-Entfärbung keinen Einfluß hat und daß das Wirksamwerden des Thyroxins an jene anaerobe Vorperiode des Thunberg'schen Versuchs geknüpft ist, in welchem noch von einer Wasserstoffabspaltung keine Rede sein kann, weil ja kein Acceptor verfügbar ist. MANSFELD kommt zu dem Schluß: "Werden Organzellen unter Zusatz von Thyroxin (das Optimum' liegt hier bei etwa 10^{-12} g/l) in Luft oder käuflichen Stickstoff bei 37° 20-30 Min. einfach stehengelassen und nach dieser Vorperiode in üblicher Weise nach Warburg geprüft, so findet regelmäßig eine Beschleunigung des O_2 -Verbrauchs statt, welche in unseren Versuchen zwischen 15 - 40% schwankte".

Die Wirkung des Thyroxins in den Zellen entfaltet sich offenbar zunächst im Rahmen eines anaeroben Prozesses, und dieser führt erst sekundär zur Stimulation der Atmung unter O_2 -Konsumption. Dieser anaerobe Prozeß entspricht der anaeroben Gärung, wie experimentell nachgewiesen wurde, und wo die anaerobe Gärung durch Verbrennungsprozesse suprimiert wird, muß Thyroxin unwirksam bleiben. Sobald aber durch Sauerstoffmangel oder durch Lähmung der Pasteur'schen Reaktion die Spaltungsvorgänge unbehindert abklängen, kann Thyroxin stimulierend eingreifen. Es zeigte sich, daß die thyroxinbedingte Beschleunigung der Atmung und die Zunahme der NH_3 -Bildung parallel gehen.

Demnach besitzt Thyroxin seinen primären Angriffsort in der Zelle selbst, und zwar ist die Eiweißspaltung betroffen. Abbauprodukte führen zu einer Steigerung der Atmung.

Diese Ergebnisse sind bei in-vitro-Versuchen erhalten worden. Nach Thyroxinverabreichung wurde erst mit einer Latenz von 12 - 24 Stunden eine Steigerung der Oxydation beobachtet. Diese Tatsache spricht eventuell gegen eine direkte zellgerichtete Wirkung des Thyroxins. MANSFELD stellt sich nun die Frage einer Beteiligung zentralnervöser Komponenten. Hierzu erweisen sich die paarigen Nieren als sehr geeignet; werden die Organe zweiseitig entnommen, stimmen die Werte der O_2 -Aufnahme bei beiden Proben überein. Es ließ sich zeigen, daß wenn zwischen zwei Nephroektomien Thyroxin appliziert wird, die zuletzt entnommene Niere in der Tat immer den höheren O_2 -Verbrauch zeigt. Nach dieser Feststellung untersucht er die Rolle des Nervensystems bei Kaninchen. Zu diesem Zweck hat er beide Nieren vollständig denerviert und die Wirkung der Thyroxininjektionen auf den O_2 -Verbrauch der zweiten Niere geprüft. Es ergab sich, daß unter Thyroxinzufuß am denervierten Organ ein gesteigerter O_2 -Verbrauch vermißt wird. Dies besagt, daß die Aufnahme des Thyroxins durch die Organzellen nur bei intakter Innervation möglich ist, und zwar auf dem Wege der peripheren Nerven in die Organzellen. Dafür spricht die lange Latenz der Thyroxinwirkung und die Beobachtung von

SCHITTENHELM und EISLER, nach welcher durch Verabreichung von Thyroxin der Jodgehalt von Zwischenhirn und Tubercinereum binnen zwei Stunden von ca. 416 % auf 1490 % ansteigt, um innerhalb von 12 - 24 Stunden wieder auf die Norm abzusinken. MANSFELD stellt folgenden Mechanismus zur Diskussion: "An der Zelloberfläche - dem Sitz der Verbrennungen kann das Thyroxin seine Wirkung, wie wir sahen, nicht entfalten, weil das Substrat seiner Wirkung - die Gärung - durch die Atmung unterdrückt wird. Dort aber, wo der Nerv mit der Zelle sich vereint, gewinnen die Spaltungen die Oberhand, wissen wir doch aus der Muskelphysiologie, daß durch den Nerv nicht die Verbrennungen, sondern die Spaltungen in Gang gesetzt werden. Soll also das Thyroxin in der Zelle wirksam werden, so muß es mit der Umgehung der Zelloberfläche in jenes sauerstoffarme Innere gelangen, wo die Spaltungen sich vollziehen. Dafür gibt es aber offenbar nur eine Möglichkeit: auf dem Wege der Nerven in das Zellinnere sich gleichsam einzuschleichen."

Durch die Arbeit MANSFELD's angeregt, greifen OBERDISSE und RODA (70) und in analogen Versuchen O. MEYER (64) das Problem neuerdings auf. Sie machen Kaninchen durch Thyroxin-injektionen hyperthyreotisch und können etwa die gleiche Stoffwechselsteigerung, die das ganze Tier aufweist, nach Herausnahme der Niere an dieser in-vitro nachweisen. Sie denervieren nun vorher eine der beiden Nieren, nehmen

die Thyroxininjektionen vor und stellen bei der späteren Gewebsuntersuchung an der denervierten Niere die gleiche Steigerung des O_2 -Verbrauchs fest wie an der intakten Niere. Daraus schließen sie, daß die Integrität der Nervenverbindung für das Zustandekommen der Stoffwechselsteigerung im hyperthyreotischen Gewebe belanglos ist, und daß das Thyroxin seine Wirksamkeit unmittelbar an der Zelle entfaltet. Sie wählen eine niedrige Thyroxindosis (2mg pro Tier von circa 2000 g Körpergewicht). Die Gewichtsabnahme beträgt in der Versuchszeit (2 Tage) 100 - 150 g, also 5 - 8 % des Körpergewichts. Die Autoren erklären den Gewichtsverlust durch die entwässernde Wirkung der Schilddrüsensubstanz und nicht durch einen toxischen Zustand. OBERDISSE und RODA fällt an der Arbeit MANSFELD's auf, daß die Normalwerte für die Atmung der Kaninchenniere außerordentlich niedrig liegen: (jene betragen etwa 1/3 ihrer Werte $QO_2 = 3$ bis $6,2$ versus QO_2 12,1 bis 14,3). Die Niere erreicht im Herz-Lungen-Nierenpräparat einen O_2 -Verbrauch von 66 ccm O_2 pro min. und kg. gegen 30,5 ccm O_2 pro min. und kg für die Leber.

Alle diese Ergebnisse sprechen nach Meinung der Untersucher für einen peripher-cellulären Angriff des Thyroxins. Dieses Ergebnis bestätigt die Arbeit HAARMANN's (39)(1935), der eine unmittelbare Beeinflussung der Gewebsatmung in vitro durch Thyroxin nachweisen konnte, sofern die Thyroxinkonzentration genügend niedrig gewählt wurde. Das Maximum

der Wirkung wird mit einer Steigerung der Verbrennungen um 30 - 40 % mit einer Thyroxinkonzentration von $1,10^{-14}$ bis $1,10^{-16}$ g/l erreicht. Da ein einwandfreier Beweis dafür noch aussteht, daß das Thyroxin den Stoffwechsel der Zellen direkt steigert, glaubt v.ISSEKUTZ (50)(1935) die Ursache hierfür im Nervensystem suchen zu müssen, unterstützt durch den o.a. Befund SCHITTENHELM's und EISLER's. Seiner Ansicht nach liegt der Hauptwirkungsort des Thyroxins im Zwischenhirn, von wo es eine beträchtliche Steigerung des Stoffwechsels zu bewirken vermag.

Myxödematöse sowie euthyreotische Patienten werden von BYROM (22)(1934) untersucht. Bei relativ hohen Dosen von Thyroxin zeigt sich, daß bei Hypothyreotikern der Natriumverlust bei gleichzeitig erhöhter Diurese den Kaliumverlust übertrifft, während bei Euthyreotikern die Kaliumausscheidung überwiegt. Dieser Befund wird dahingehend interpretiert, daß die Thyroxinapplikation bei Euthyreotikern zu einer zellulären Wasser- und Ionenabgabe führt, während das vermehrt ausgeschiedene Natrium beim Hypothyreotiker vorwiegend aus den extracellulären Räumen stammt.

EPPINGER (29)(1917) sieht in seinen Untersuchungen keine spezifische Wirkung der Schilddrüse auf die Nierenfunktion.

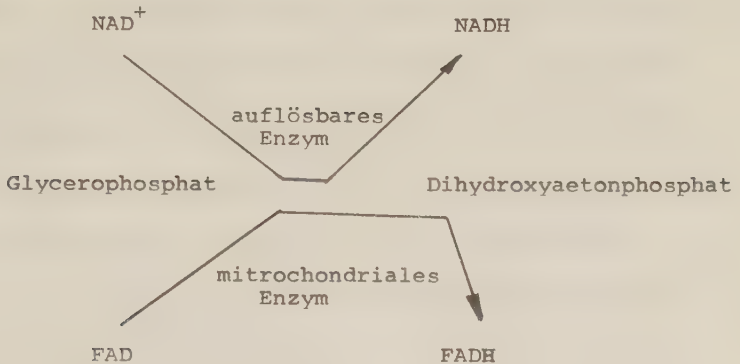
Auf Grund seiner Versuche und der deutlich sichtbaren Hemmung der Resorption unter die Haut injizierter Salzlösungen bei thyreopriven Hunden nimmt er an, daß der Angriffspunkt des Schilddrüsenhormons dort liegt, wo physiologischerweise das Kochsalz und vielleicht auch das Wasser zurückgehalten werden, nämlich in den Depots der Haut.

Diese Theorie vertreten auch THOMPSON (92)(1925) und FUJIMAKI, HILDEBRANDT (34), die annehmen, daß eine Aufnahme von Gewebsflüssigkeit für die Vermehrung des Blutvolumens um 30% bei hypothyreoten Patienten, die mit Thyreodeahormon behandelt wurden, verantwortlich ist.

Die gewebliche Reaktion präzisieren Mc.GAVACK et.al.(61)(1946), die bei Gaben von Thyreoidea sicca zu einem Anstieg der Glucose-Toleranzkurve, des Grundumsatzes bis normal sowie einer Abnahme von Körpergewicht, Blut-Cholesterol und Kapillarpermeabilität kommen.

1969 legt BRAY (18) dar, daß die Behandlung mit 250 mg Trijodthyronin pro die die Aktivität der mitochondrialen sn-glycerol-3phosphat-dehydrogenase steigert, aber keinen Einfluß auf die cytoplasmatischen Enzyme ausübt. Der Reineffekt des mitochondrialen Glycerophosphat - Kreislaufs ist, Wasserstoff von der extramitochondrialen NADH zu den intramitochondrialen Rezeptoren zu transportieren.

Er ist veranschaulicht in folgendem Schema :



Das Thyreoideahormon beeinflusst aber nicht die Glucose-Oxydation.

ISMAIL-BEIGI und EDELMANN (49) begründen 1970 den erhöhten Sauerstoffverbrauch in den Geweben von Tieren, welche mit Thyroxin vorbehandelt sind, mit " dem Anstieg des Energiebedarfs beim Na^+ - Transport - Mechanismus dieser Zellen."

Zu dieser These schlägt STRAUSS (90)(1971) zwei Hypothesen vor: " die hormonabhängige Aktivierung der Na^+ - Pumpe könnte aus einem Anstieg der intrazellulären Na^+ - Konzentration resultieren (eventuell sekundär durch einen Anstieg der Membranpermeabilität für Na^+ bedingt), oder aber durch einen Abfall des Wirkungsgrades der Pumpe, so daß mehr ATP hydrolysiert werden könnte für die gegebene Rate des Na^+ - Transports. Beides könnte den Anstieg der intrazellulären Natriumkonzentration und den Abfall des transmembranen Na^+ und K^+ Gradienten."

GRAUENSTEIN und WYNN (38)(1970) erklären die Wirkungsweise der jodhaltigen Hormone auf andere Weise. Nach ihren Vorstellungen geht "Thyroxin mit den Lipiden der Zellmembran eine Verbindung ein, woraufhin es durch einen "free radical mechanism" gespalten wird und zwar derart, daß einiges oder alles Jod in elementarer Form oder als Ion freigegeben wird. Ist dies erfolgt, beeinflußt diese flüchtige und hochreaktive Form von Jod die Membranlipide, woraus eine Herabsetzung der elektrischen Membranladung resultiert. Dadurch werden die Lipide als Isolatoren in Halbleiter umgewandelt. Dieser Mechanismus läßt die Verwirklichung des mitochondrialen und microsomalen Elektronentransports und eine nervöse Impulsfortpflanzung zu." Nach dieser Vorstellung fungieren Thyroxin und Trijodthyronin als Carrier von Jod in die Zellen.

3. Sonstige biologische Effekte

Einer der wenigen Autoren, die einen Zusammenhang zwischen Schilddrüsenhormonaktivität und Nierenfunktion leugnen, ist BARTELS (12)(1938). Er führt dazu aus :

"Die Untersuchungen zeigen, daß Hyperthyroidismus, unabhängig in welchem Grad er vorliegt, keinen Einfluß auf die renale Funktion hat und diese auch nicht erhöht, wie dies beim Urin-Clearance-Test gefunden wird. Nur in 26% der Fälle ist die Bestimmung unter normal. In allen Fällen waren die Veränderungen nur geringfügig: fünf der sechs Patienten waren über 50 Jahre alt. Die Veränderung kann hier durch die geringe vaskuläre renale Durchblutung erklärt werden, die in diesem Alter als normal anzusehen ist. Es konnte kein Verhältnis zwischen der Urin-Clearance und dem Typ des Hyperthyreoidismus, der Dauer der Krankheit, dem Gewichtsverlust, dem Pegel des Grundumsatzes oder der Schwere der Krankheit gefunden werden, wie dies beim operativen Eingriff der Fall ist." Dieses Ergebnis bestätigt nach BARTELS die klinische Auffassung, daß Patienten mit Hyperthyroidismus ohne Herzfehler und gleichzeitiger Nephritis eine Übermenge intravenös eingegebener Flüssigkeit tolerieren. Wahrscheinlich widerlegen diese Ergebnisse das Vorhandensein eines hepatorenenalen Syndroms; denn im Gegensatz zu starken Veränderungen in der hepatischen Funktion,

die bei Studien der Lahey - Klinik vorlagen, umging die Niere eine Erhöhung ihrer Funktion.

A b) Darstellung " direkter " tubulotroper Wirkung

1. Wasser-, Mineral - und Säuren-Basenhaushalt

Eine große Zahl von Autoren ist auf Grund eigener klinischer und experimenteller Beobachtungen zu dem Schluß gelangt, daß Schilddrüsenhormone eine direkt tubulotrope Wirkung entfalten.

BEISEL, ZERZAN et.al. (14)(1958) untersuchen direkte renale Effekte auf den Mineral - Haushalt. Bei Gaben von 3, 5, 3 - L-TJT an normale Hunde wurde 4 1/2 Stunden lang die renale Ausscheidung von Calcium, Phosphor, Magnesium, Kreatinin und Harnstoff gemessen. Nach TJT - Gabe folgt regelmäßig ein merklicher Anstieg des Urin-Phosphors; die Phosphat-Clearance nimmt zu, und die tubuläre Reabsorption fällt im Mittel auf 68 % der gefilterten Phosphormenge, bezogen auf die Werte der Kontrolltiere, ab. Entsprechende Ergebnisse finden

sich auch bei parathyreoidektomierten Hunden. Die akute Hyperphosphaturie wird hier jedoch nicht von einem Anstieg der renalen Calcium-, Magnesium- oder Stickstoffausscheidung begleitet. Diese Ergebnisse sollen eine direkte Wirkung von TJT auf die Tubuli, unabhängig von der Parathyroideaktivität, beweisen.

HOLMES und DISCALA (46) versuchen 1970, Mechanismus und Ort im Nephron zu bestimmen, die für den exzessiven Anstieg der Natrium - Ausscheidung nach Gabe von 5 %iger Kochsalzlösung an hypothyroide Ratten verantwortlich sind. Nach Salzbelastung ist die Natrium - Ausscheidung 3,4 mal größer bei hypothyreoten Ratten als bei gesunden Kontrolltieren. Das Ergebnis wird von den Autoren dahin gehend interpretiert, daß eine verminderte Thyreoideahormonaktivität die tubuläre Natrium - Reabsorptionskapazität vermindert. Indirekt wird ausgesagt, daß bei hypothyreoten Individuen im distalen und möglicherweise auch im proximalen Tubulus die Natriumreabsorption vermindert ist.

B Einfluß der Schilddrüsenhormonaktivität auf die renale Hämodynamik und die glomeruläre Filtration

- a) Deutung des renalen hämodynamischen Effekts als " indirekt " durch Veränderung der extrarenalen Kreislauffunktion bedingt.

Im Handbuch der Inneren Medizin folgern BANSI und OLSEN (10) 1959 zur Hormonwirkung der Thyreoidessigsäure, daß die Steuerung des Wasserhaushalts vor allem durch eine Steigerung der Minutenleistung des Kreislaufapparates verständlich werde.

Diese Erklärung haben schon 1929 ALBRIGHT, BAUER und AUB (3) auf Grund eigener Untersuchungen gegeben. Sie behaupten, daß der Anstieg der renalen Ausscheidung von Calcium proportional zum Blutstrom erfolgt. Ihnen scheint es nicht unwahrscheinlich, daß eine Gewebsacidose auf Grund vermehrter zellulärer Aktivität vorliegt (die durch einschlägigen Blutwerte allerdings nicht wiedergegeben wird,) wobei die Mobilisierung von Calcium aus dem Knochen ansteigt und es zu Hypercalciaemie und in der Folge zu Hypercalciurie kommt.

b) Einbeziehung von "direkten" (vasomotorischen)

Effekten am renalen Gefäßsystem in die Deutung des hämodynamischen Effekts

Um die Wirkung des Thyroxins auf die Diurese unter Ausschluß jeglicher sonstiger die Niere beeinflussender Faktoren untersuchen zu können, implantiert BRULL (21) 1940 zu jedem seiner Experimente einem mit Chloralosan anästhesierten Hündin Nierenpaare zweier Geber an die Femoralarterie bzw. Femoralvene. Beide Nierenpaare sind so unter identischen Bedingungen vom selben Blut durchströmt. Die Nierenpaare unterscheiden sich lediglich durch ihre Herkunft, wobei das eine Paar von einem mit Thyroxin vorbehandeltem Hund stammt, das zweite von einem Kontrolltier. Der vorbehandelte Hund hat über drei Tage und unmittelbar vor der Operation jeweils 1 mg Thyroxin subcutan, insgesamt also 0,44 mg/kg Körpergewicht in vier Tagen erhalten. Nach der Operation werden dem anästhesierten Tier 30 ccm physiologische Kochsalzlösung pro Minute i.v. (vena cava) injiziert. Beide Nierenpaare antworten mit parallel ansteigender Diurese. In einem zweiten Experiment wird die Thyroxindosis gesteigert: der thyroxinvorbehandelte Hund erhält vor dem Experiment über sechs Tage 1 mg Thyroxin pro kg Körpergewicht. Nach Infusion von 4 ccm phys. NaCl/min verhält sich die Diurese beider Nierenpaare gleichartig.

45 Minuten nach Entfernung der Hypophyse kam es zu parallel verlaufender Polyurie bei der thyroxinisierten Niere einerseits und dem Kontrollpaar andererseits. In einem dritten analogen Experiment mit 0,9 mg/kg Körpergewicht scheidet die Niere des thyroxinvorbehandelten Hundes nach Entfernung der Hypophyse bis 4,3 ccm Urin/g Niere/Std aus, im Gegensatz zur Kontrollniere mit 1,7 ccm Urin/g/Std.

In einem vierten Experiment werden 4,5 mg Thyroxin/kg Körpergewicht über den Zeitraum von 9 Tagen vor der Operation gegeben. Vor der Salzinfusion ist die Wasserabgabe der "Thyroxin - Niere" doppelt so hoch (0,6 ccm/g/Std) wie die der Kontrollniere. Eine Stunde nach der Salzinfusion steigt die Diurese der "Thyroxin-Niere" auf 5 ccm/g/Std., die der Kontrollniere dagegen kaum. Nach Hypophysektomie des Hundes, an den beide Nierenpaare angeschlossen sind, antworten beide mit einer starken Diurese, jedoch ist die Reaktion der "Thyroxin-Niere" quantitativ weit ausgeprägter (3 ccm/g/Std/ versus 7,8 ccm/g/Std). In einem ähnlichen Experiment ist die Antwort der Thyroxin - Niere siebenmal stärker als die der Kontrollniere. Diese Ergebnisse zeigen, daß Nieren von thyroxinvorbehandelten Hunden im Vergleich zu Kontrollnieren eine wesentlich stärkere Antwort auf Salzinfusion und Hypophysektomie geben als Kontrollnieren. Sie zeigen, daß "der diuretische Effekt des Thyroxins unmittelbar auf die Nieren" wirkt.

1950 untersucht HANDLEY (40) die Wirkung einer subcutanen Gabe von 0,5 mg Thyroxin / kg Körpergewicht die am Hunde. Es ergibt sich eine positive Beeinflussung der Nierenfunktion im Vergleich zu Kontrolltieren (100%) wie folgt:

Glomeruläre Filtrationsrate: 121 bis 156 % (Mittel: 140%);
renalер Plasmafluß : 136 - 160 % (146%); maximale Rate der tubulären Dextroseabsorption (Tm_G) : 132-164 % (149%);
unter Dinitrophenol werden ähnliche Veränderungen registriert. Eine Stunde nach der intravenösen Gabe von 5 mg/kg Dinitrophenol am Hunde ergibt sich ein durchschnittlicher Anstieg der glomerulären Filtration und der Tm_G von 138 % bzw. 133 %. In den weiteren Experimenten wird der renale Plasmafluß nicht gemessen, da die Stoffwechselprodukte von Dinitrophenol die PAH - Clearance - Bestimmung stören. HANDLEY folgert, daß diese Dinitrophenolstoffwechselprodukte die Aktivität weiterer Nephronen stimulieren und daß das Thyroxin, im Gegensatz zur bisherigen Annahme, keine spezifische Aktion im Enzymsystem im Hinblick auf die Peabsorption von Dextrose durch die renalen Tubuli bewirkt.

In einer späteren Arbeit mit MOYER et.al. vermutet HANDLEY (41) 1951 nach der Auswertung täglicher Gaben von Thyroxin an Hunde und dem dadurch bedingten Anstieg der glomerulären Filtrationsrate, des renalen Plasmaflusses, des tubulären

Transportmaximums von Dextrose und PAH und des renalen Sauerstoffverbrauchs, daß Thyroxin nur die " Anzahl der funktionellen Nephronen ", nicht aber direkt das tubuläre Enzymsystem verändert.

Die Stabilität der Tm_G und der Tm_D (Diodrast) bei normalen Hunden während der Experimente von SHANNON (1941) und SMITH (1939) unterliegt einem " merklichen Wechsel in der glomerulären Filtrationsrate und dem renalen Blutfluß ". Nach Meinung der Autoren spricht dies " für eine deutliche Inaktivität einer kennzeichnenden Anzahl von Nephronen."

In neuerer Zeit (1972) teilt MICHAEL et.al.(66) nach konventioneller Clearance - und Mikropunktions-Untersuchungen zum Na^+ - und Wasserhaushalt beim Hypothyreoidismus an Ratten folgendes mit: " Die Fraktion der proximaltubulären Reabsorption von Na^+ , nach dem Verhältnis der Konzentration von Inulin im Plasma zu der in der proximalen Tubulusflüssigkeit bestimmt, war bei 28 % der hypothyreoten Ratten reduziert. Die glomeruläre Filtrationsrate des einzelnen, oberflächlichen Nephrons ist proportional zum Abfall der Gesamtfiltrationsrate bei den hypothyreoten Ratten abgefallen. Folglich ist der proximale Tubulus eine der Stellen verminderter Na^+ - und Wasser-Reabsorption bei hypothyreoten Ratten.

Der Abfall der glomerulären Filtrationsrate bei hypothyroten Tieren ist nicht durch eine Verminderung der Zahl funktionierender Nephronen verursacht. Der Anstieg der Na^+ - und Wasserekkretion ist nicht bedingt durch eine Neuverteilung des Filtrats von den juxtamedullären zu den oberflächlichen Nephronen. Der exakte Mechanismus der beobachteten Veränderungen der proximalen Tubulusfunktion ist weiterhin unklar; die Ergebnisse legen aber nahe, daß sie vielleicht in Beziehung stehen zu einem Defizit an Thyreoideahormon."

Aus welchem Grund die Autoren das Schilddrüsenhormon verantwortlich machen, wird nicht deutlich.

1957 veröffentlicht HANDLEY mit MOYER und MILLS (67) die Untersuchungen an Patienten mit Hyperthyreoidismus, die mit DL - T₃ in einem Zeitraum von 6 bis 53 Wochen behandelt wurden. Die durchschnittliche Dauertagedosis beträgt 147 meg/die. Die Reaktion der Mehrheit der Patienten sind identisch mit denen, die bei Gabe von Thyreoidea sicca beobachtet werden. Bei einigen Patienten mit Hypothyreoidismus und bei einem mit schwerem, myxedematösem Herzleiden wird durch Gabe von Thyreoidea sicca eine weitere Besserung erreicht. Die Auswirkungen auf die renale Funktion werden bei Hunden mit L - T₃ untersucht. Bei den Hunden kommt es zu einem Anstieg von GFR, RPF und der Tm_G .

Von den Verfassern wird zur Deutung vorgeschlagen, daß entweder der renale Blutfluß proportional zum Anstieg der tubulären Enzymfunktion ansteigt, oder daß eine gesteigerte Anzahl von Nephroneneinheiten aktiviert wird. Beim Menschen kommt es zur Steigerung der Tm_{PAH} zunächst ohne Veränderung von GFR und RPF, so daß der primäre thyreogene Effekt auf die tubulären Enzymsysteme bezogen wird.

Die Beobachtungen von ZONDEK und WOLFSOHN (96)(1949) (normalisierung der retardierten Indigocarminexcretion (0,4 - 0,5 mg/die), Normalisierung der verminderten Urinclearance nach höheren Dosen (0,8 mg/die)) deuten wiederum auf eine Störung der Niere "funktionellen und reversiblen Charakters " hin, die wahrscheinlich ein Ergebnis abnormaler Zellhydratation und gestörter Permeabilität der glomerulären Kapillaren oder des Tubularepithels ist. Ein gewisser Dehydrationseffekt ist z.B. am Herzmuskel zu beobachten.

Auch ASHER und CURTIS (8)(1951) berichten von "geänderter Permeabilität der Nierenzellen " unter Thyroxineinfluß.

In Versuchen von HLAD und BRICKER (45)(1954) wird einem unbehandelten myxedematösen Patienten TJT intravenös über einen Zeitraum von sechs Tagen verabreicht. Dies bewirkt einen eindrucksvollen Anstieg der glomerulären Filtrationsrate

und des renalen Plasmaflusses. Die Untersucher schließen daraus, daß "der Zustand der Thyreoideaaktivität einen bestimmten Effect auf die renale Blutdynamik und die Tubularfunktion ausübt." Die Clearance von J^{131} bei hyperthyreoten und myxedematösen Patienten erweist sich als lineare Funktion der glomerulären Filtrationsrate. Da sich die Clearance von J^{131} mit der Clearance von Inulin verändert, steigt sie beim Hyperthyreoten und sinkt beim Myxedematösen. Vorläufig wird geschlossen, "daß das Vorhandensein einer Thyreoideaaktivität die Nierenexcretion von Jodid indirekt beeinflußt durch einen Effekt auf die Filtrationsrate, daß aber ein spezifischer Einfluß von Schilddrüsenhormon oder thyreotropem Hormon am Tubulus nicht erwiesen ist.

- c) Deutung des renalen hämodynamischen Effekts als durch "direkte" Eingriffe in die Tubulusfunktion ermittelt.

HEINBECKER, ROLF und WHITHE (42) interpretieren 1943 ihre Versuchsergebnisse dahingehend, daß bei gesunden teil- und totalhypophysektomierten Hunden unter Applikation von HVL- und Thyreoideaextrakt sowohl der renale Blutfluß als auch die Fähigkeit der renalen Tubuli, Diodrast bei hohem Plasmaspiegel zu transportieren, erhöht sind.

FORD und Mitarbeiter (32) wollen 1961 eine klare Schilderung der veränderten realen Physiologie bei thyreoidaler Dysfunktion geben, nicht nur zur Erklärung der Auswirkungen eventueller Ersatztherapie bei Hypo- oder Hyperthyreoidismus mittels Thyroxin und TJT, sondern im Hinblick auf die gesteigerte Anwendung des iatrogenen Hypothyroidismus zur indirekten Therapie gewisser Herz- und Atmungszustände. Man beobachtet tubuläre Änderungen von GFR, RPF und Tm_{PAH} sowohl bei Hypothyreoidismus als auch bei Hyperthyreoidismus. Es werden hyperthyreote, euthyreote und hypothyreote Patienten mit J^{131} Thyroxin und TJT behandelt. Die Ergebnisse dieser Studien zeigen, daß TJT in der hier gebrauchten Dosis (p.a.l.Tag 25mg, 2. Tag 50 mg, 3.Tag 75 mg. 4.Tag 100 mg.) prinzipiell seine tubuläre Wirkung nur unter Thyroidmangelbedingungen ausübt, bei euthyreoten Patienten dagegen keine deutliche Änderung der renalen Funktion eintritt, Patienten mit primärem und sekundärem Hypothyreoidismus zeigen nach Gaben von TJT eine Steigerung der BMR und Steigerung der renalen Hämodynamik als Primäre nephrotrope Wirkung des TJT. Dies zeigt sich in einem Abfall des Quotienten GFR/Tm_{PAH} , was eine stärkere Veränderung der tubulären Transportkapazität als der glomerulären Filtrationsrate bedeutet. Es sei zu folgern, daß der hyperthyreote Zustand in erster Linie mit einer Vergrößerung des Herzzeitvolumens einhergeht, da GFR und RPF im Verhältnis zur Tubuluskapazität

stärker ansteigen. Bei Hypothyreoidismus ist der Stoffwechsel vermindert. Nach Substitutionstherapie ist die Tubuluskapazität für PAH vermehrt, bevor die Beschleunigung des Systemkreislaufs sich in GFR-oder RPF-Erhöhung zu erkennen geben kann. Dies legt nahe, daß hinsichtlich der Tm-Werte ein Primäreffekt des TJT auf die Niere zu postulieren ist, und daß Änderungen von GFR und RPF renale Effekte sind, die sekundär durch den Anstieg der kardiovaskulären Dynamik hervorgerufen werden.

" Mittels der Isotopennephrographie läßt sich eine verminderte tubuläre Sekretion und eine verzögerte Elimination des markierten Hippurans als hypothyreotisch bedingte Nierenfunktion leicht erkennen, "wie Pfeiffer et.al.(75) 1964 berichten."Die Verminderung entspricht der bekannten Herabsetzung der PAH-Clearance. Bei den TJT behandelten Patienten wurde eine Normalisierung des Isotopennephrogramms beobachtet."

1965 veröffentlichen GELISSEN und BRODEHL (35) Untersuchungen über Athyreose bei Säuglingen. Es werden Clearance-Untersuchungen mit Inulin, PAH und endogenem Phosphat, ferner Phosphatbelastungen vor und während der Behandlung durchgeführt. Es findet sich eine stärkere Erniedrigung der PAH-Clearance als der Inulin-Clearance. Während der Behandlung mit TJT normalisieren sich die Befunde, wobei es zunächst zu einem Anstieg der PAH-Clearance kommt,

wahrscheinlich durch die "pharmakologische" Wirkung des Hormons auf die Tubuli verursacht. Die Verfasser führen die Änderungen auf " Ausreifungsstörungen der Nephrose " zurück.

- d) Berücksichtigung extrarenaler physiologischer Mechanismen bei der Deutung des renalen hämodynamischen Effekts

1920 nimmt DEUSCH (25) auf Grund des Nachweises eines Einstroms von Wasser aus dem interstitiellen Gewebe in das Blut und einer Verminderung der "Serumkonzentration " nach Thyreocidineinwirkung an, daß " die Niere als Regulator den Zustand kompensiert und daß es auf Grund dieser Mechanismus zu einer erhöhten Diurese kommt."

SOHLWITZER und BRÜCKER (37)(1928) stellen als Zeichen der extrarenalen Wirkung von Thyroxin fest, daß" dieses Hormon am Menschen mit Flüssigkeitsbelastungen in Höhe von 1500 ccm den Stoffaustausch zwischen Blut und Gewebe beeinflusst, und zwar kommt es zu einem Einstrom Na^+ und Cl^- -reicher, aber relativ K^+ , P^+ - und Ca^{2+} - armer Flüssigkeit aus dem Gewebe ins Blut. Der Na^+ - und Cl^- - Spiegel im Blut sinken im Gegensatz zu den reinen Wasserversuchen kaum oder steigen sogar an, während der K^+ -und P^+ - Spiegel

eher stärker abnehmen. Die Serumeiweißkörper werden im Gewebe zurückgehalten. Die Hydrämie tritt bei weitem nicht so häufig auf wie bei reinen Wasserversuchen, häufig wird das Blut sogar eingedickt, trotzdem ist die Wasserdiurese gut, oft sogar besser als in den reinen Wasserversuchen."

Ebenso entschieden wie MEYER-BISCH (65) 1923 den Angriffspunkt des Thyreoidins in jedem Fall in das Gewebe und nicht in die Niere verlegt, lokalisieren 1960 DELGER et.al. (24) den Wirkungsort in das Herz-Kreislaufsystem. Sie beobachten Hypotonie und Hypoperistaltik aller inneren Organe mit "receptiver Kapazität" bei der Thyreoideainsuffizienz, die durch Thyreoideagaben korrigiert werden. Als Ursache dieses Phänomens geben die Autoren eine Verlangsamung des peripheren Blutdurchflusses an.

Auch BLEIFER et.al.(16)(1960) stellen ein Absinken der GFR bei Myxödem fest. Sie machen dafür die gleichzeitig beobachtete Reduktion des Herzausstoßes, d.h. die veränderte renale Hämodynamik verantwortlich. Es geht aus der Arbeit nicht hervor, inwiefern das Prinzip der Autoregulation der Niere berücksichtigt wurde.

C Nierenhypertrophie durch Schilddrüsenhormonwirkung

1917 stellt HERRING (43) nach Fütterung frischer Schilddrüse an Ratten eine starke Hypertrophie der Nieren fest; so bewirken 0,1 mg frische Thyreoidea, über 36 Tage appliziert, einen 61 %igen Anstieg des Nierengewichts.

HOSKINS (1916)(47) erreicht bei geringerer Dosierung (zwischen 5 bis 15 mg über 15 Tage tgl.) 33 - 45 % gewichtsanstieg bei Nieren von Meerschweinchen. Beide Autoren finden histologisch ein "lockeres Nierengewebe", in extremen Fällen vereint mit beträchtlicher Erhöhung des Bindegewebsanteils.

Auch CAMERON und CARMICHAEL (23)(1920), die an Ratten und Kaninchen 1 mg getrockneter Schilddrüse pro 20,10,5 und 2 g aktuelles Körpergewicht verabreichen, beobachten in jedem Fall eine Hypertrophie der Niere bei gesteigertem Stoffwechsel des Organs.

Anstieg des Nierengewichts um durchschnittlich 37 % bei Dosen von 0,5 und 1 mg/kg Körpergewicht stellt SWANN (91) (1939) fest.

MAC KAY und MAC KAY (55) (1931) diskutieren die von ihnen registrierte Zunahme des Nierengewichts einerseits als durch Vergrößerung der aktiven Tubulusmasse, andererseits als durch Vermehrung des Flüssigkeitsgehalts der Organe bedingt.

WEIL (93) erklärt 1937 den Verlust an Körpergewicht bei Zunahme des Nierengewichts nach Fütterung getrockneter Thyreoidea als Antwort auf gesteigerte Aktivität der Organe, die durch erhöhten Phospholipidanteil ausgezeichnet ist.

ADDIS (1) vermutet 1940, daß der nephrotrope Wachstumsstimulus durch das Verhältnis zwischen dem Sauerstoffbedarf für die zu leistende Arbeit und der zu dieser Arbeit benötigten Zellmasse bestimmt wird.

1943 nehmen MAC KAY und SHERRILL (56) an, daß Nierengewicht und Nierenfunktion in direktem Verhältnis zur Körperoberfläche und anderen Körpermaßen sowie zum Grundumsatz stehen.

LEBLOND und HOFF (51) finden 1944 nach Thyreodektomie Gewichtsabnahme der Nebennierenrinde, des Herzens, der Leber und der Nieren.

1961 beschreiben STEPHAN und JAHN (85) die nach Applikation von Propylthiouracil und nach Thyreoideaektomie aufgetretenen

degenerativen zellulären Veränderungen:" Die der Cortex benachbarten Zellen sind durch bedeutende Atrophie des proximalen und distalen Tubulusepithels gekennzeichnet. Die Zellen sind klein, oft vakuolös degeneriert, die Kerne schlecht anfärbbar. Die Nephrocyten des proximalen Tubulus sind entdifferenziert, der Bürstensaum ist verschwunden, die Heidenhain'schen Stäbchen nicht anfärbbar. Die Veränderungen gehen teilweise so weit, daß die Differenzierung der Segmentabschnitte unmöglich ist." Nach Gaben von Thyroxin verschwindet diese durch Prophylthiouracil verursachte Tubulopathie sowohl histologisch als auch funktionell. Die Autoren nehmen an, daß " diese degenerative Tubulopathie der Niere bei hypothyreoiden Ratten mit einem Abfall des Sauerstoffverbrauchs verbunden ist."

Bei allen genannten Arbeiten wird nicht näher bezeichnet, welcher Anteil der Niere hyperthrophiert : das Bindegewebe, oder die Nephrone, oder ob der Flüssigkeitsgehalt der Niere zunimmt.

Zusammenfassung

Als derzeit am besten mit den verfügbaren klinischen und experimentellen Befunden vereinbar können die folgenden Vorstellungen zur Problematik der thyreogenen nephrotropen Wirkungen gelten (STRAUB):

1. Renaler Plasmastrom und glomeruläre Filtrationsrate

Die glomeruläre Filtrationsrate ist physiologischerweise an die proximal-tubuläre Natrium-Rückresorption derart angepaßt, daß vital bedrohliche Elektrolyt- und Wasserverluste vermieden werden wie sie bei Abhängigkeit der Primärharnbereitung vom arteriellen Blutdruck bei Hypertonie trotz distal-tubulärer Kompensationsvorgänge zwangsläufig auftreten müßten. Diese sog. Autoregulation der Niere beruht auf der Steuerung des präglomerulären Vasotonus nach Maßgabe der (normalerweise hypotonen) Natriumkonzentration in Höhe des juxtaglomerulären Apparats durch Anregung oder Dämpfung der (lokalen) Reninfreisetzung und konsekutiven Angiotensin - II - Bildung. Thyroxin (und Trijodthyronin) steigert die proximal-tubuläre Natrium-Rückresorption und führt so im Rahmen des physiologischen intrarenalen Rückkoppelungsmechanismus zur Erhöhung des renalen Plasmastroms bzw. der glomerulären Filtrationsrate.

2. Diuresegrad

a) Im Gegensatz zur kortikalen renalen Zirkulation folgt die Nierenmarkdurchblutung passiv dem Herzminutenvolumen. Die Beschleunigung des medullären Plasmastroms bedingt einen "Auswascheffekt" mit negativer Rückwirkung auf die Konzentrationsleistung des distalen Tubulus, indem der Aufbau ausreichender Konzentrationsgradienten

in den Gefäßen und im Interstitium als Voraussetzung der Funktion des Haarnadelgegenstrommechanismus beeinträchtigt.

- b) Thyroxin setzt die Permeabilität des distalen Tubulusepithels für Wasser und damit die Rückgewinnung von freiem Wasser aus dem Tubulusharn herab, und zwar durch direkten tubulotropen Eingriff als auch über eine Erhöhung der Kalziumkonzentration im EZR im Tubulusharn.
- c) Die offenbar Thyroxin-bedingte Ausweitung des Intravasalvolumens reduziert die ADH-Inkretion; diskutabel ist ein (partiell) refraktäres Verhalten des distalen Tubulusepithels gegenüber ADH unter Thyroxin-Hyperaktivität (s 2 b).
- d) Vermehrter Anfall vor allem stickstoffhaltiger Harnsoluta bei verstärkter Thyroxinwirkung hat osmodiuretischen Effekt.

LITERATUR

1. Addis, T. : Osmotic work of kidney and treatment of glomerular nephritis. Trans Ass. Amer. Phyens 55 (1940) 223-9
2. Ahlgren, G.: Thyroxin und Gewebsatmung. Skand. Arch. Physiol. 47 Suppl. (1925) 225-35
3. Albright, F.,
W.Bauer, I.C.Aub: Studies of calcium and phosphorus metabolism. VIII The influence of the thyroid gland and the parathyroid hormone upon the total acid-base metabolism. J.clin.Invest. 7 (1929) 183-218
4. Alvall, N.: Über die Spezifizität der Dehydrogenasen der Bernsteinsäure und der Glycerinphosphorsäure. Skand. Arch. Physiol. 58 (1930) 65-76
5. Anderson, N.: Zur Kenntnis der Herstellung der Succinodhydrogenasen. Skand. Arch. Physiol. 52 (1927) 187-98
6. Anselmino, K.J.,
O.Gichler,
H.Schlossmann: Über den Einfluß des Thyroxins auf den Stoffwechsel überlebender Gewebe. Biochem. Z. 205 (1929) 481-8
7. Asher, L.: Der gegenwärtige Stand der Lehre von der inneren Sekretion. Dtsch.med. Wschr. 37 (1920) 1028-30 und 1056-9
8. Asher, L.,
C.Curtis:
Zit.:
L.M. Paget et.al.: Etude du fonctionnement renal dans les etats Thyroïdiens d'après le test a' l'hyposulfite de Na. Ann. Biol.clin. 9 (1951) 301-6

9. Aub, I.G., E. Bright, I. Uridil: Studies upon the mechanism of the increased metabolism in hyperthyroidism. Amer. J. Physiol. 61 (1922) 300 - 10
10. Bansi, H.W., J.M. Olsen : Hormonwirkungen der Trijod-thyroessigsäure. Klin. Wschr. 37 (1959) 1109 - 12
11. Barnes, B.O.: The effects of the endocrine glands on carbohydrate metabolism. A working hypothesis. Amer. J. Physiol. 109 (1934) 5
12. Bartels, E.: The kidney function in the hyperthyroidism. Trans. Amer. Goiter Ass. 3 (1958) 359 - 62
13. Baumann, J.W., R. Manshardt, G. Levisay: Antidiuretic effect of triiodothyronin in the hypophasectomized rat. Amer. J. Physiol. 216 (1969) 139 - 42
14. Beisel, W., C. Zerzan, M. Rubin, W. Blythe: Phosphaturosis: a direct renal effect of T_3 ? Amer. J. Physiol. 195 (1958) 357 - 67
15. Biasotti, A.: Trioides y accion diuretica del extracto de lobulo anterior de la hipofisis. Rev. Soc. Argentina Biol. 9 (1933) 499 - 502
16. Bleifer, K., C. Usaf, I. Belsky: The diuretic response to administered water in patients with primary myxedema. J. clin. Endocrin. 20 (1960) 409 - 14
17. Bohnenkamp, A., C. Enderlen: Über die Denervierung von Herzen und ihre Folgen. Dtsch. Z. Chir. 200 (1927) 129 - 40
18. Bray, G.A.: Effect of diet and TBT on the activity of sn-glucitol-3-phosphate-dehydrogenase and on the metabolism of glucose and pyruvate by adipose tissue of obese patients. J. clin. Invest. 48 (1969) 1413 - 22

19. Bray, G.A., R.M. Goodman: Studies on the early effects of thyroidhormones. *Endocrinology* 76 (1965) 323-28
20. Bray, G.A., H.M. Goodman: Metabolism of adipose tissue from normal and hypothyroid rats. *Endocrinology* 82 (1968) 860-7
21. Brull, L.: The site of action of thyroxin on metabolism. *J. gen. Physiol.* 30 (1940) 195-204
22. Byrom, F.B.: The nature of myxedema. *Clin. Sci.* 1 (1933) 273-6
23. Cameron, A.T., J. Carmichael: Contributions to the biochemistry of iodine III. *J. biol. Chem.* 45 (1920) 69-100
- 23a. Corcoran, A.C., J. Page: Specific renal function in hyperthyroidism and myxedema. *J. clin. Endocr.* 7 (1947) 801-6
24. Delger, J.R., E. Zerboni, J.M. Cervino, R. Vanrell, J.J. Ravera, D. Etcheverrigarry, J. Maggiolo G.C. Mussio-Fournier: Influence de la thyroïde deséchée sur le tonus et le peristaltisme de l'arbre urinaire supérieur dans le myxédème primitif. *bull. Acad. nat. Méd. (Paris)* 144 (1969) 241-7
25. Deusch, G.: Serumkonzentration und Viskosität des Blutes beim Myxödem und ihre Beeinflussung durch Thyroidin. *Dtsch. Arch. klin. Med.* 134 (1920) 342-51
26. Dix, A.S., J.M. Rogoff, B.O. Barnes: Diureses of hyperthyroidism. *Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.)* 32 (1935) 616-8
27. Dresel, K.: Über das Wesen der oxydationssteigernden Wirkung des Thyroxins. *Klin. Wschr.* (1928) 504-5
28. Ellinger, Ph.: Zur Pharmakologie der Zellatmung. *Z. physiol. Chem.* 119 (1922) 11-38
29. Eppinger, H.: Zur Pathologie und Therapie des menschlichen Ödems. Berlin 1917

30. v. Euler, U.S.: Thyroxin und Gewebsoxidation. Klin. Wschr. 12 (1933) 671
31. Fischer, Ch., W. Ingram: Effect of feeding of thyroid or salt and of thyroidectomy on fluid exchange of cats with diabetes insipidus. Arch. intern. Med. 58 (1936) 117-129
32. Ford, R.V., J.C. Owens, O.W. Curd, J.H. Noyer, C. Spur: Kidney function in various thyroid states. J. clin. Endocr. 21 (1961) 548-553
33. Friis, Th.: Phosphate clearance and tubule reabsorption of phosphate in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. Dan. med. Bull. 8 (1961) 71-3
34. Fujimaki, Y., F. Hildebrandt: Über den Einfluß von Thyroxin auf die Diurese. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 102 (1924) 226-35
35. Gellissen, K., J. Brodehl: Clearance Untersuchungen bei Säuglingen mit angeborenen Athyreosen. Klin. Wschr. 43 (1965) 1063-7
36. Glaubach, S., P. Pick: Über die Beeinflussung der Temperaturregulierung durch Thyroxin. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Path. Pharmak. 151 (1930) 341-70
37. Gollwitzer, K., W. Brücker: Untersuchungen über den Wasserhaushalt III. Mitteilung: Über die diuretische Wirkung des Thyroxins. Z. ges. exp. med. 62 (1928) 105-13
38. Gruenstein, E., J. Wynn: A molecular mechanism of action of thyroxin: Modification of membrane phospholipid by iodine. J. theor. Biol. 26 (1970) 343-63

39. Haarmann, w.: Über den Einfluß von Thyroxin auf den Stoffwechselverband überlebender Gewebe. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 180 (1935) 167-82
40. Handley, C.A.: Effect of Thyroxine and dinitro-phenol on renal functions. Fed. Proc. 9 (1950) 281
41. Handley, C.A., F. Moyer, C.M. Kennedy, R. Costa: The renal response to thyroxine administration. J. Pharmacol.exp. Ther. 101 (1951) 283-6
42. Heinbecker, P., D. Rolf, H. L. White: Effects of extracts of the hypophysis, the thyroid and the adrenal cortex on some renal functions. Amer. J. Physiol. 139 (1943) 543-9
43. Herring, P.T.: The action of thyroid upon the growth of the body and organs of the white rat. Quart. J. exp. Physiol. 11 (1917) 231-53
44. Hillmann, G.: Biosynthese und Stoffwechselwirkungen der Schilddrüsenhormone. G. Thieme, Stuttgart 1961
45. Hlad, C.J., W.S. Bricker: Renal function and J¹³¹-Clearance in hyperthyroidism and myxedema. J. clin. Endocr. 14 (1954) 1539-50
46. Homes, E., v. Discala: Studies on the exaggerated natriuretic response to a saline infusion in the hypothyroid rat. J. clin. Invest. 49 (1970) 1224-36
47. Hoskins, R.G.: Congenital thyroidism, an experimental study of the thyroid in relation to other organs of internal secretion. Amer. J. Physiol. 26 (1910) 426-38
48. Huth, R., P. Maycock, R. Kerr: Hypothyroidism associated with renal tubular acidosis. Amer. J. med. 26 (1959) 818-26

49. Ismai-Boigi, F., J. Edelman: Mechanism of thyroid calorigenesis: role of active sodium transport. Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) 67 (1970) 1071-8
50. v. Issekutz, B.: Über den Angriffspunkt des Thyroxins. Wien. klin. Wschr. (1935) 1325-30
51. Leblond, C.P., H.E. Hoff: Effect of sulfonamides and thiourea derivatives on heart rate and organ morphology. Endocrinology 35 (1944) 229-33
52. Lehmann, J.: Versuche über die Herstellung von Succinodihydrogenaselösung und die Prüfung ihrer Aktivität. Skan. Arch. Physiol. 58 (1930) 45-64
53. Lippschütz, W., L. Adler. Die Wirkung von Hormonen auf die Zelloxidation und den Wärmehaushalt des Organismus. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. path. Pharmacol. 95 (1922) 181-91
54. Luft, R., B. Sjörgren: The significance of the adeno-hypophysis, adrenal cortex and thyroid gland in renal function in man. Acta endocr. (Kbh) 4 (1950) 357-60
55. Mac Kay, M., L. Mac Kay: Factors which determine renal weight. X. The effect of feeding desiccated thyroid. J. Nutrition 4 (1931) 33-7
56. Mac Kay, E., J. Sherill: Influence of thyroid activity upon renal function. J. clin. Endocr. 3 (1943) 462-5
57. Magnus-Levy, A.: Über den respiratorischen Gaswechsel unter dem Einfluß der Thyroidea sowie unter verschiedenen pathologischen Zuständen. Berlin Klin. Wschr. 32 (1895) 650-2

58. Mahoney, W., D. Sheeham: The effect of total thyroidectomy upon experimental diabetes insipidus in dogs. Amer. J. Physiol. 112 (1935) 250-5
59. Mansfeld, G.: Art und Ort der Thyroxinwirkung. Klin. Wschr. 25 (1935) 884-9
60. Marx, H.: Der wasserhaushalt des gesunden und des kranken Menschen. Berlin 1935
61. McGavack, J., A. Saccone, M. Vogel, R. Harris: Cranio-pharyngioma with panhypopituitarism: Case report with clinical and pathological study. J. clin. Endocr. 6 (1946) 776-96
62. Meldolesi, M.F.: Effects of 3, 3',5'- Triiodo-L-thyronine administration on the Embden-Meyerhof-pathway in the kidney cortex of the rat. Eur. J. Biochem. 22 (1971) 27-30
63. Meyer, H.H.: Über Art und Ort der Thyroxinwirkung. Arch. Int. Pharmacodyn. 38 (1930) 1-8
64. Meyer, O.O.: Zit. Monas Berlin 75 (1933) 432
65. Meyer-Busch, R.: Über den Einfluß des Thyreoidins auf den wasserhaushalt. Z. ges. exp. med. 34 (1923) 424-41
66. Michael, U.F., R. Berenberg, R. Chaves, C. Vaamonde, S. Papper: Renal handling of sodium and water in the hypothyroid rat. J. clin. invest. 51 (1972) 1405-12
67. Mills, L.C., C.A. Handley, J.H. Moyer: Triiodothyronine: treatment of hypothyroidism and effect on renal function. Amer. J. med Sci. 233 (1957) 546-58
68. Neuschloss, S.M.: Untersuchungen über die Atmungsgeschwindigkeit normaler und Krebszellen und ihre Beeinflussung durch verschiedene Gifte. Berlin klin. Wschr. 3 (1924) 57-60

69. Oberdisse, K.: Stoffwechseluntersuchungen zur Frage des Angriffspunktes der Schilddrüsensubstanz. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exper. Path. Pharmak. 162 (1951) 150-68
70. Oberdisse, K., E. Roda: Weitere Untersuchungen über den Ort der thyreogenen Stoffwechselwirkung. Klin. wscr. 31 (1936, 1094-6
71. Ohlson, E.: Die Abhängigkeit der Wirkung der Succinoxidase von der Wasserstoffionenkonzentration. Scan. Arch. Physiol. 41 (1921) 77-100
72. Oswald, A.: Die Beziehungen zwischen Schilddrüse und Nervensystem. Klin. wscr. 4 (1925) 1053-5
73. Raasch, G., H. Reinwein: Studien über Gewebsatmung. V. Der Einfluß von Thyroxin, Adrenalin und Insulin auf den Sauerstoffverbrauch von überlebenden Rattenzwerchfell. Biochem. Z. 211 (1929, 468
74. Papper, S., R.G. Lancrestremere: Certain aspects of renal function in myxedema. J. chron. Dis. 14 (1961) 495-506
75. Pfeffer, K.H., W. Frommhold, G. Gries, Marschidpur: Die Isotopennephrographie als Funktionsdiagnostischer Test in der inneren Medizin. II. Nierenfunktion bei der Hyperthyreose. Med. Welt 40 (1964) 44-6
76. Riml, O., H.G. Wolff: Zur Frage des Angriffspunktes der stoffwechselsteigernden Schilddrüsenwirkung. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 157 (1930) 178-92
77. Rodeck, H.: Schilddrüse und Wasserhaushalt. Wien. Klin. wscr. 71 (1959, 856-60
78. Rohrer, A.: Beiträge zur Physiologie der Drüsen. 61. Vergleich des Sauerstoffverbrauches überlebender Säugetierorgane im normalen Zustand und nach Fütterung von Schilddrüsenhormonen. Biochem. Z. 145 (1924) 154-67

79. Schaal, W.: Schilddrüse und Flüssigkeitsaustausch
Biochem. Z. 132 (1922), 295-301
80. Schaal, W.: Über den Einfluß der Schilddrüsenbehandlung
auf den Stoffwechsel des Menschen, insbesondere bei morbus Basedowii. Zbl. inn. med.
43 (1895) 1041-6
81. Schulte-Wissermann, H. Straub: Intravitale Tyranblau-
Speicherung in den Epithelzellen des proximalen
Nierentubulus nach Sublimat-Intoxikation und anschließender L-Thyroxin-Behandlung
Virchows Arch. path. Anat. 359 (1973), 255-66
82. Singer, M., W. Reinwein: Studien über Gewebsatmung.
Der Einfluß von Thyroxin, Adrenalin und Insulin auf den Sauerstoffverbrauch überlebender
Leberzellen. Biochem. Z. 197 (1928), 152-9
83. Stephan, R., H. Jahn: Action de l'insuffisance thyroïdienne sur l'excretion renale de l'eau, du sodium et du potassium chez le rat. C.R.
Med. Acad. Sci. (Paris), 248 (1959), 1227-9
84. Stephan, R., H. Jahn, M. Urban: Effect de l'insuffisance thyroïdienne sur la concentration de l'urée, du sodium et du potassium dans les urines du rat. C.R. Soc. Biol. (Paris) 155 (1961)
1555-60
85. Stephan, R., H. Jahn: Tubulopathie degenerative du rein au cours de l'hypothyroïdisme chronique du rat. C.R. Soc. Biol. (Paris), 55 (1961), 904-8
86. Straub, E.: Einfluß von Thyroxin auf den Verlauf des akuten Nierenversagens. I. Einfluß der L-Thyroxin-Applikation auf die Letalität von Kaninchen und Mäusen mit manifestem akutem Nierenversagen (Untersuchungen am Modell der sog. Sublimatnephrose). Z. ges. exp. Med. 154 (1971) 177-86

87. Straub, E.: Einfluß von Thyroxin auf den Verlauf des akuten Nierenversagens. II. Einfluß der L-Thyroxin-Applikation auf Plasma-Spiegel und renale Ausscheidung verschiedener Substanzen bei Kaninchen mit manifestem akutem Nierenversagen (untersuchungen am Modell der sog. Sublimatnephrose). Z. ges. exp. med. 155 (1971) 32-55
88. Straub, E.: Einfluß von Thyroxin auf den Verlauf des akuten Nierenversagens. III. Einfluß der L-Thyroxin-Applikation auf die Glomerulumfiltration, den effektiven Nierenplasmastrom und die tubuläre Sekretions- und Rückresorptionskapazität von Kaninchen mit toxischem Nierenschaden (Untersuchungen am Modell der sog. Sublimatnephrose, Z. ges. exp. Med. 155 (1971) 56-73
89. Straub, E., R. Jost: Thyroxinbehandlung bei chronischer Niereninsuffizienz. Wschr. Kinderheilk. 119 (1971) 213-8
90. Strauss, M.B.: Mechanism of thyroid stimulation of metabolism. Ann. intern. Med. 74 (1971) 793-4
91. Swann, H.G.: Hypothyroid splanchomegaly after hypophysectomy. Proc. Soc. exp. Biol. (NY) 40 (1939) 520-51
92. Thompson, W.O.: Studies in blood volume. 1. The blood volume in myxedema. J. clin. invest. 2 (1925) 477-9
93. Weil, A.: The chemical constitution of brain, kidneys and heart of white rats in experimental hypothyroidism. Endocrinology 23 (1941) 919-26
94. v. Verebely, T.: Mechanismus der Thyroxinwirkung. Klin. Wschr. (1932) 1705-6

95. White, H.C., R. Heinbecker: Pituitary regulation of
water exchange in the dog and monkey.
Amer. J. Physiol. 118 (1937) 276-84
96. Zondek, H., G. Wolfson: Renal function in myxedema.
Schweiz. med. Wschr. 79 (1949) 623-4

L e b e n s l a u f

Arno Geis

geboren : 22.10.47 in Münstermaifeld

Eltern : Dr. Paul Geis, Arzt
Dr. Maria Geis geb. Elbern, Ärztin

verheiratet : 1971 mit Gudrun Geis-Tronich geb. Tronich

Schulbildung: 1954 - 1958 Volksschule in Koblenz
1958 - 1966 Johannes-Gymnasium
in Niederlahnstein/Rh.

Bundeswehr : 1.1.67 - 30.3.1969

Studium : SS 1969 - heute: Johannes-Gutenberg-
Universität in Mainz

- Zahnmedizin -

